

Salivary human beta defensin 2 (HBD-2) saliva sebelum dan setelah pemberian probiotik lactobacillus reuteri pada kelompok karies dan bebas karies.

by Nanda Akbar W

Submission date: 19-Feb-2018 12:47AM (UTC+0800)

Submission ID: 917632333

File name: OB-5-2-2013-07772-fp.pdf (223.32K)

Word count: 4090

Character count: 24605

Research Report

Kadar *human beta defensin 2 (hbd-2)* saliva sebelum dan setelah pemberian probiotik *lactobacillus reuteri* pada kelompok karies dan bebas karies

(Salivary *human beta defensin 2 (hbd-2)* levels before and after probiotic *lactobacillus reuteri* administration on caries and caries-free groups)

Nanda Akbar Wibisono¹, Rini Devijanti², dan Retno Indrawati²

¹Mahasiswa Program Sarjana Kedokteran Gigi

²Staf Departemen Biologi Oral

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga
Surabaya – Indonesia

ABSTRACT

Background. Dental caries is an inflammatory disease with multifactorial etiology. Salivary HBD-2 secretion in the oral cavity plays an important role in protecting the tooth structure from caries. On the other hand, probiotic can be used as a treatment and preventive against caries. *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), a probiotic bacteria, can decrease the number of *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), a cariogenic bacteria in the oral cavity, because of its antimicrobial properties. *L. reuteri* besides acting as an antimicrobial, it acts as antiinflammatory which suppresses proinflammatory cytokines induced by caries. The research about the mechanism how probiotic *L. reuteri* protects the tooth from caries via modulation of HBD-2 is remained unknown. **Purpose.** The aim of this study was to know the difference of HBD-2 levels in saliva before and after probiotic administration on caries and caries-free groups. **Method.** Unstimulated whole saliva from thirty caries subjects and ten caries-free subjects (aged 6-7 years old) were collected. After that, *L. reuteri* Prodentis lozenges (1×10^8 CFU DSM 17938 + 1×10^8 CFU ATCC PTA 5289) were taken twice daily by both groups for 10 days, then unstimulated whole saliva was collected again. All the samples were investigated for the presence of HBD-2 by enzyme linked immunoassay-ELISA. **Result.** The result showed that HBD-2 levels in unstimulated whole saliva from caries and caries-free groups after probiotic administration, compared with before probiotic administration, decreased and was statistically significance in both groups ($p < 0.05$). **Conclusion.** HBD-2 levels decreased in saliva after administration of probiotic on caries and caries-free groups.

Keywords : Dental Caries, Saliva, Salivary HBD-2, *Lactobacillus reuteri*

ABSTRAK

Latar Belakang. Karies gigi merupakan penyakit inflamasi dengan etiologi multifaktorial. Sekresi HBD-2 pada saliva di dalam rongga mulut berperan penting dalam melindungi struktur gigi dari karies. Disamping itu, probiotik dapat digunakan sebagai perawatan dan pencegahan melawan karies. *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), bakteri probiotik, dapat menurunkan jumlah *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), bakteri kariogenik di rongga mulut, karena sifatnya sebagai antimikroba. *L. reuteri* selain bersifat sebagai antimikroba, bakteri ini bersifat antiinflamasi yang menekan sitokin proinflamasi yang terinduksi oleh karies. Penelitian mengenai bagaimana probiotik *L. reuteri* melindungi gigi dari karies melalui modulasi HBD-2 masih belum diketahui. **Tujuan.** Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan kadar HBD-2 dalam saliva sebelum dan setelah pemberian probiotik, pada kelompok karies dan bebas karies. **Metode.** Unstimulated whole saliva dari tiga puluh orang karies dan sepuluh orang bebas karies (usia 6-7 tahun) dikumpulkan. Kemudian, tablet hisap *L. reuteri* Prodentis (1×10^8 CFU DSM 17938 + 1×10^8 CFU ATCC PTA 5289) digunakan dua kali sehari oleh kedua kelompok selama 10 hari, kemudian saliva dikumpulkan kembali. Semua sampel diperiksa untuk mengetahui kadar HBD-2 dengan menggunakan enzyme linked immunoassay-ELISA. **Hasil.** Hasil menunjukkan kadar HBD-2 pada unstimulated whole saliva dari kelompok karies dan bebas karies setelah pemberian probiotik, dibandingkan dengan sebelum pemberian probiotik, menurun dan secara statistik signifikan pada kedua kelompok ($p < 0.05$). **Kesimpulan.** Kadar HBD-2 menurun dalam saliva setelah pemberian probiotik pada kelompok karies dan bebas karies.

Kata Kunci : *Karies gigi, Saliva, HBD-2 Saliva, Lactobacillus reuteri*

Korespondensi (*correspondence*): Nanda Akbar Wibisono, Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60123, Indonesia. Email: zhakeby@gmail.com

PENDAHULUAN

Berdasarkan hasil dari penelitian di Amerika Serikat pada tahun 2004, prevalensi karies gigi pada anak usia 5-9 tahun adalah sebesar 50% dari 1598 anak, dan pada usia 17 tahun adalah 78% dari 3249 anak¹. Penelitian di Peru pada tahun 2006 menunjukkan prevalensi karies gigi pada anak usia 7-9 tahun adalah sebesar 78,5% dari 121 anak². Penelitian di Taiwan pada tahun 2006, prevalensi karies gigi pada anak usia 6 tahun adalah sebesar 89,38% dari 981 anak³. Penelitian di Brazil pada tahun 2007 pada anak-anak usia 0-5 tahun yang belum sekolah, prevalensi karies gigi adalah sebesar 40% dari 1487 anak⁴. Di Indonesia terdapat Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 yang menunjukkan prevalensi karies gigi untuk kelompok usia 12 tahun sebesar 36,1% dengan DMF-T 0,91, kelompok usia 35-44 tahun prevalensi karies gigi mencapai 80,5% dengan DMF-T 4,46, sedangkan usia 65 keatas prevalensi sebesar 94,4% dengan DMF-T 18,33⁵.

Dari hasil penelitian di berbagai Negara dan Riskesdas tersebut menunjukkan karies gigi belum bisa ditanggulangi sepenuhnya dan masih merupakan masalah kesehatan gigi dan mulut. Dari hasil Riskesdas sendiri dapat disimpulkan adanya kecenderungan bahwa makin meningkat usia, makin tinggi prevalensi karies gigi. Hal ini memberi arti adanya kecenderungan penurunan status kesehatan gigi. Maka perlu dilakukan tindakan pencegahan dan perawatan sedini mungkin agar penyakit karies gigi tidak berkembang semakin parah, karena bila terjadi kerusakan yang parah pada gigi maka tidak dapat dilakukan perawatan dan akan menyebabkan gigi tidak bisa dipertahankan sehingga gigi harus dilakukan pencabutan.

Karies gigi merupakan penyakit yang sering terjadi pada sebagian besar jumlah penduduk di dunia. Beberapa penelitian

menunjukkan karies gigi merupakan hasil dari infeksi bakteri, namun juga dipengaruhi oleh faktor *host*, pola makan⁶, genetik, dan saliva⁷. Peran saliva dalam proteksi terhadap karies terdiri dari empat aspek yaitu *diluting* (mengencerkan) dan mengeliminasi gula atau bahan lain, kapasitas *buffer*, *balancing* demineralisasi dan remineralisasi, dan *antimicrobial action*. Saliva merupakan sekresi dengan berbagai macam komponen di dalamnya, saliva disekresi oleh kelenjar saliva mayor dan kelenjar saliva minor, dimana pada kelenjar tersebut dihasilkan protein kaya prolin dan histatin⁸. *Salivary defense system* (SDS) berperan penting dalam menjaga kesehatan rongga mulut dan mencegah karies. SDS meliputi faktor yang menghambat terjadinya demineralisasi, diantaranya seperti *mechanical rinsing*, kapasitas *buffer*, *calcium phosphate binding protein*, *immune surveillance* dan sekresi AMPs⁶.

Ekspresi AMPs pada saliva di rongga mulut berperan penting dalam melindungi struktur gigi dari karies, AMPs berfungsi melindungi mukosa rongga mulut karena AMPs memiliki aktivitas antimikroba yang luas, peptida dalam AMPs ini saling berkerja sama secara sinergis untuk menjalankan fungsinya sebagai antimikroba, AMPs juga menstimulasi sistem imun dan meningkatkan produksi IgA dan IgG. Contoh AMPs yaitu histatin, defensin, *mucin*, glikoprotein kaya prolin, *cathelicidin*, aglutinin, laktoferin, dan *cystatin*⁹.

Human Beta Defensin (HBD) terdapat di dalam saliva, *gingival crevicular fluid* (GCF)¹⁰, gingiva, pada lidah, kelenjar ludah, dan mukosa¹¹. Beta defensin 1 (HBD-1) diekspresikan secara konstitutif, sedangkan beta defensin 2 (HBD-2), dan beta defensin 3 (HBD-3) ekspresinya diinduksi oleh mikroorganisme, dan sitokin seperti interleukin-1 beta (IL-1 β), *tumor necrosis factor* alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ). HBD-3 merupakan jenis beta defensin yang

memiliki spektrum antibakteri yang luas melawan bakteri Gram negatif dan positif. Sedangkan HBD-2, meskipun tidak efektif HBD-3, HBD-2 mampu melawan bakteri Gram positif aerob seperti *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*), dan *Actinomyces israelii* (*A. israelii*)¹⁰. Pada penelitian terdahulu menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan kadar HBD-2 di dalam saliva baik pada kelompok karies dan bebas karies^{6,12}, namun penelitian terbaru menunjukkan terdapat perbedaan signifikan HBD-2 di dalam saliva pada kelompok karies dan bebas karies¹³.

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup dimana ketika diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan pada tubuh *host*¹³. Probiotik dapat digunakan sebagai terapi pencegahan terhadap karies^{14,15}. Probiotik *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) dapat menurunkan jumlah *S. mutans* di dalam rongga mulut¹⁶. *L. reuteri* selain bersifat sebagai antimikroba, bakteri tersebut bersifat antiinflamasi dimana bakteri probiotik menekan komponen sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-8¹⁷, dan IFN- γ ¹⁸.

Sampai saat ini, penelitian mengenai aktivitas probiotik pada peptida antimikroba banyak terdapat pada saluran cerna. Pada penelitian terdahulu menunjukkan bakteri probiotik jenis *Escherichia coli* (*E. coli*) Nissle 1917 memperkuat fungsi pertahanan mukosa intestin terhadap bakteri pada lumen melalui peningkatan ekspresi HBD-2 oleh induksi komponen proinflamasi seperti NF-kappaB, dan AP-1¹⁹. Bakteri probiotik jenis *E. coli* meningkatkan protein HBD-2 pada feses manusia²⁰. Bakteri probiotik *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), *Lactobacillus fermentum* (*L. fermentum*), *Pediococcus pentosaceus* (*P. pentosaceus*), *Lactobacillus paracasei* (*L. paracasei*), dan VSL#3 [mengandung *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*), *Bifidobacterium breve* (*B. breve*), *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei* (*L. casei*), *Lactobacillus delbrueckii* (*L. delbrueckii*) ssp. *bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) dan *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) ssp. *thermophilus*] menginduksi sekresi peptida HBD-2 untuk memperkuat pertahanan intestin²¹. Aktivitas probiotik pada

peptida antimikroba di dalam saliva rongga mulut masih belum diketahui.

METODE KERJA

Jenis Penelitian ini adalah Eksperimental Laboratoris dengan rancangan penelitian *Pretest Posttest Group Design*. sampel penelitian adalah saliva yang diambil dari siswa sekolah dasar (SD) yang bebas karies maupun yang menderita karies gigi di Pondok Pesantren Qomaruddin Gresik dan SDN Laboratorium Unesa Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil dengan menggunakan teknik sampling *simple random sampling*.

Kriteria inklusi adalah kriteria yang memenuhi syarat variabel penelitian, antara lain a) siswa laki-laki atau perempuan umur 6-7 tahun yang karies atau bebas karies, b) keadaan umum siswa dinyatakan sehat, menurut keadaan umum pada saat diambil sampel serta berdasarkan data dari kuesioner, dan c) siswa tidak sedang mendapat pengobatan.

Kriteria eksklusi adalah kriteria yang telah memenuhi syarat variabel penelitian atau telah masuk kriteria inklusi namun oleh karena suatu sebab menjadi *drop out*, yaitu a) siswa dalam kondisi sakit, b) siswa meninggal, c) siswa sedang menjalani perawatan orthodontia, d) siswa sedang menjalani pengobatan dari dokter, e) siswa tidak mengikuti petunjuk yang diberikan oleh peneliti, dan f) ada kelainan lain dalam rongga mulut, seperti gingivitis, dan sariawan.

Saliva yang diambil baik sebelum dan sesudah pemberian probiotik adalah saliva keseluruhan tanpa stimulasi (*unstimulated whole saliva*). Teknik pengambilan saliva dilakukan dengan cara *passive drool*^{22,23}, subyek penelitian diminta untuk menundukkan kepala, saliva yang terkumpul di dalam mulut dikeluarkan ke dalam tabung *cryovial*^{23,24}. Pengumpulan saliva dilakukan sampai saliva terkumpul sebanyak 4 ml. Sampel saliva yang terkumpul di dalam tabung *cryovial* secepatnya (kurang dari 2 jam) di simpan dalam *ice box* dengan suhu 4°C setelah itu sampel saliva dalam tabung *cryovial* dimasukkan ke dalam lemari pendingin dengan suhu dibawah -20°C²³.

Setelah sampel saliva sebelum pemberian probiotik dikumpulkan, siswa diinstruksikan untuk menghisap tablet hisap probiotik, tablet hisap ini diberikan dengan dosis 1 hari 2 tablet, dihisap selama 10 menit setelah menggosok gigi. Tablet hisap diberikan selama 10 hari²⁵. Setelah 10 hari, pengumpulan saliva setelah pemberian probiotik dilakukan kembali dengan teknik *passive drool*. Saliva di dalam tabung *cryovial* diambil dari lemari pendingin, dibiarkan sampai suhu kamar dan di sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit²³, kemudian supernatan saliva yang terpisah di dalam tabung dipisahkan ke dalam tabung lain. Larutan supernatan saliva digunakan sebagai sampel untuk dilakukan ELISA.

HASIL PENELITIAN

Sampel saliva yang berhasil dikumpulkan adalah sebanyak 80 sampel, yang diambil secara random, sebagai berikut: 30 sampel berasal anak penderita karies sebelum pemberian probiotik *L. reuteri*, 30 sampel berasal dari anak penderita karies setelah pemberian probiotik *L. reuteri*, 10 sampel berasal dari anak bebas karies sebelum pemberian probiotik *L. reuteri*, dan 10 sampel berasal dari anak bebas karies setelah pemberian probiotik *L. reuteri*. Hasil penelitian diuraikan berupa data dan analisa data yang relevan dan berkaitan dengan tujuan dan hipotesis penelitian. Penyajian data hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Hasil pengamatan dan pemeriksaan terhadap variabel penelitian yaitu kadar HBD-2 kelompok karies dan bebas karies sebelum dan setelah perlakuan pada saliva dengan metode ELISA, untuk melihat apakah data yang didapat berdistribusi normal dilakukan Uji Normalitas *One Sample Kolmogorov-Smirnov*.

Tabel 1 Hasil uji normalitas data penelitian

Kelompok	p*
A*	0.051
B*	0.217
C*	0.977
D*	0.905

Keterangan : A (Karies Sebelum Perlakuan), B (Karies Setelah Perlakuan), C (Bebas Karies Sebelum Perlakuan), D (Bebas Karies Setelah Perlakuan), p (Signifikansi).

Pada setiap kelompok sampel, nilai signifikansi $p > 0.05$ maka semua kelompok data penelitian berdistribusi normal.

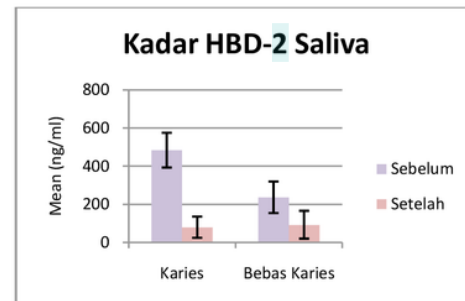
Hasil nilai rerata dan simpang baku kadar HBD-2 saliva dengan pemeriksaan ELISA pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini:

Tabel 2 Hasil *paired T test* data penelitian

Kelompok	Mean+SD	p
A*	483.6333+91.22594	0.000
B*	79.0333+55.76644	
C*	236.3000+82.79567	0.000
D*	92.0000+73.03880	

Keterangan : A (Karies Sebelum Perlakuan), B (Karies Setelah Perlakuan), C (Bebas Karies Sebelum Perlakuan), D (Bebas Karies Setelah Perlakuan), p (Signifikansi).

Tabel 2 menunjukkan deskripsi data dalam bentuk rerata (*mean*) dan simpang baku (SD) hasil pengamatan terhadap kadar HBD-2 dalam saliva pada setiap kelompok dengan metode ELISA. Hasil akan nampak lebih jelas apabila ditampilkan dalam bentuk diagram batang seperti gambar 1 di bawah ini:



Gambar 1 Hasil Rerata dan Simpangan Baku Kadar HBD-2 Saliva

Gambar 1 tersebut menunjukkan, rerata kadar HBD-2 saliva pada kelompok karies sebelum pemberian probiotik *L. reuteri* adalah 483,6333 ng/ml dan setelah pemberian probiotik *L. reuteri* adalah sebesar 79,0333 ng/ml, sedangkan rerata kadar HBD-2 saliva pada kelompok bebas karies sebelum pemberian probiotik *L. reuteri* adalah sebesar 236,3 ng/ml dan setelah pemberian probiotik *L. reuteri* adalah 92 ng/ml.

Hasil *Paired T Test* dari tabel 5.2 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar HBD-2 saliva sebelum

dan setelah pemberian *L. reuteri* pada kelompok karies dan bebas karies ($p=0.000<0.05$).

PEMBAHASAN

34

Penelitian dilakukan pada anak usia 6-7 tahun yang menderita karies dan bebas karies, yang kemudian diberikan tablet hisap probiotik *L. reuteri* (BioGaia Prodentis Lozenge, Merk) hal ini dilakukan karena upaya pencegahan dan perawatan karies gigi agar tidak semakin parah harus dilakukan sedini mungkin. Pemberian tablet hisap probiotik berfungsi sebagai perawatan pada kelompok karies dan pencegahan terhadap kelompok bebas karies. Sampel saliva pada kelompok karies dan bebas karies sebelum dan setelah pemberian tablet hisap probiotik *L. reuteri* dikumpulkan untuk kemudian dilakukan pemeriksaan kadar HBD-2 dengan menggunakan metode ELISA.

HBD-2 merupakan peptida golongan beta defensin yang ditemukan di dalam saliva yang berfungsi sebagai pencegahan terhadap kolonisasi bakteri patogen di dalam rongga mulut²⁶. Peptida tersebut telah dikenal sebagai komponen *innate immunity*²⁷. HBD-2 mampu melawan bakteri Gram positif aerob seperti *S. mutans*, bakteri kariogenik penyebab karies gigi¹⁰. Karies gigi merupakan penyakit infeksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingginya karies gigi sebanding dengan tingginya jumlah *S. mutans*, yang merupakan bakteri penyebab karies gigi²⁸. Ketika bakteri berkolonisasi di dalam rongga mulut dan menyebabkan proses inflamasi, lesi tersebut menginduksi respon imun *innate* dan adaptif. Sel dalam lesi periapikal adalah makrofag, neutrofil, limfosit T dan B, osteoklas, osteoblas, dan fibroblast, yang mana sel tersebut mengekspresikan sejumlah besar sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, IL-4, IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-12, IFN- γ ^{29,30,31}. Komponen sitokin TNF- α , IL-8, dan IL-6 dalam saliva meningkat pada keadaan karies gigi dibanding dengan bebas karies²⁹. HBD-2 merupakan peptida yang muncul ketika terinduksi oleh mikroorganisme ataupun komponen sitokin proinflamasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 β ¹⁰.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *L. reuteri* mampu menurunkan kadar HBD-2 dalam saliva baik pada kelompok karies dan bebas karies. Hasil *paired T test* menunjukkan

perbedaan yang signifikan terhadap penurunan kadar HBD-2 saliva pada kelompok karies ($p<0.05$) dan bebas karies ($p<0.05$). Hasil penelitian ini berbeda pada penelitian Mondel *et al* tahun 2004, Schlee *et al* tahun 2008 dan Wehkamp *et al* tahun 2004 pada saluran intestin, dimana pada penelitian tersebut menunjukkan peningkatan sekresi HBD-2^{19,20,21}. Perbedaan dapat terjadi karena bakteri probiotik yang digunakan berbeda. Di dalam penelitian ini digunakan bakteri probiotik *L. reuteri* Prodentis (*L. reuteri* strains DSM 17938 dan ATCC PTA 5289). Sedangkan pada penelitian peptida HBD-2 di dalam saluran intestin menggunakan bakteri probiotik *E. coli*^{19,20}, dan *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *P. pentosaceus*, *L. paracasei*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. plantarum* dan *S. salivarius* ssp. *thermophilus*²¹. Perbedaan hasil penelitian dapat terjadi karena karakteristik berbeda dari bakteri probiotik yang digunakan.

Kadar defensin pada sel epitel berkisar 10-100 $\mu\text{g/ml}$, namun konsentrasi ini dapat menurun setelah peptida ini terdistribusi merata³². Pada penelitian ini, rerata kadar HBD-2 saliva pada kelompok karies sebelum pemberian probiotik *L. reuteri* adalah 483,6333 ng/ml dan setelah pemberian probiotik *L. reuteri* adalah sebesar 79,0333 ng/ml, sedangkan rerata kadar HBD-2 saliva pada kelompok bebas karies sebelum pemberian probiotik *L. reuteri* adalah sebesar 236,3 ng/ml dan setelah pemberian probiotik *L. reuteri* adalah 92 ng/ml.

L. reuteri merupakan bakteri probiotik yang memiliki sifat sebagai antimikroba/ antipatogen dan antiinflamasi. Reuterin (3-hydroxypropionaldehyde; 3-HPA) merupakan senyawa yang bersifat antipatogen yang dihasilkan oleh *L. reuteri* yang mampu menghambat berbagai macam jenis bakteri (*broad spectrum*), termasuk bakteri Gram positif, Gram negatif, fungi dan protozoa³³, reuterin mampu menghambat aktivitas enzim *ribonucleotide reductase* pada bakteri, yaitu suatu enzim yang berfungsi sebagai katalisator pada tahap awal sintesa DNA, melalui kompetisi HPA-dimer dengan ribonukleotida untuk tempat *binding*, atau melalui reaksi 3-HPA dengan gugus sulfhidril yang tidak stabil pada enzim *ribonucleotide reductase*

atau dengan *thioredoxin* yang diperlukan bakteri dalam aktivitas enzimatik. Secara keseluruhan, reuterin menghambat proses perubahan ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida, sehingga bakteri mengalami kematian³⁴. Penelitian Çaglar *et al* pada tahun 2007 menunjukkan *L. reuteri* dapat menurunkan jumlah *S. mutans* di dalam rongga mulut¹⁶. *L. reuteri* merupakan bakteri asam laktat yang menyekresikan sejumlah faktor yang menghambat produksi dari sitokin proinflamasi. *L. reuteri* dapat menstimulasi dan menekan respon imun melalui berbagai mekanisme termasuk modulasi dari sitokin proinflamasi. Modulasi dari produksi sitokin oleh *L. reuteri* tergantung pada *strain* bakteri tersebut. *L. reuteri strains* ATCC PTA 6475 dan ATCC PTA 5289, bersifat sebagai antiinflamasi (imunosupresif) yang menekan produksi TNF- α oleh sel monositoid yang diaktivasi⁴ dengan LPS bakteri. Berbeda dengan *L. reuteri strains* ATCC 55730 dan CF48-3A yang bersifat imunostimulatori, dimana tidak menekan produksi TNF- α oleh sel monositoid yang diaktivasi dengan LPS bakteri³³. *L. reuteri strains* DSM 17938, ATCC PTA 4659, ATCC PTA 5289, dan ATCC PTA 6475 bersifat imunosupresif yang menurunkan IFN- γ ¹⁸. Di rongga mulut, pasien gingivitis *moderate* yang menerima terapi permen karet probiotik menggunakan *L. reuteri strains* ATCC 55730 and ATCC PTA 5289 menunjukkan adanya penurunan signifikan kadar TNF- α dan IL-8¹⁷. Dalam penelitian kali ini, bakteri probiotik yang digunakan merupakan *L. reuteri strains* DSM 17938 dan ATCC PTA 5289, keduanya bersifat sebagai imunosupresif yang menurunkan sejumlah sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan IFN- γ karena sifat *L. reuteri* sebagai antiinflamasi. Sehingga, menurunnya jumlah *S. mutans* dan produk proinflamasi karena aktivitas *L. reuteri* di dalam rongga mulut menyebabkan kadar HBD-2 dalam saliva baik pada kelompok karies dan bebas karies menurun.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini merupakan bagian dari pohon penelitian dengan judul "Biomarker Saliva Sebagai Deteksi Dini Karies" dengan

dana desentralisasi Universitas Airlangga tahun anggaran 2013.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagramian RA, Garcia-Godoy F, and Volpe AR. The global increase in dental caries. A pending public health crisis. *American Journal of Dentistry*. 2009. 21 (1): 2-8
2. Delgado-Angulo EK, and Bernabé E. Influence of host related indicators on dental caries in the permanent dentition. *Acta Odontol Latinoam*. 2006. 19: 85-92
3. Tsai AI, Chen CY, Li LA, Hsiang CL, Hsu KH. Risk indicators for childhood caries in Taiwan. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2006. 34: 437-445.
4. Ferreira N, Béria JU, Kramer PF, Feldens EG, and Feldens CA. Dental caries in 0-5 year old children in Brazilian children: Prevalence, severity and associated factors. *Int J Paediatr Dent*. 2007. 17: 289-296
5. Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional 2007. 2008. Hal 143
6. Tao R, Jurevic RJ, Coulton KK, Tsutsui N, Roberts MC, Kimball JR, Wells N, Berndt J, and Dale BA. Salivary Antimicrobial Peptide Expression and Dental Caries Experience in Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005. 49 (2): 3883-87
7. Zero DT, Fontana M, Martinez-Mier EA, Ferreira-Zandona A, Ando M, Gonzales-cebezas C, and Bayne S. The Biology, prevention, diagnosis and treatment of dental caries. *JADA*. 2009. 140 (1): 255
8. Puy, CL. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006. 11: 449-55.
9. Dale BA, Tao R, Kimball JR, and Jurevic RJ. Oral Antimicrobial Peptides and Biological Control of Caries. *BMC Oral Health*. 2006. 6 (1): 1-6
10. Joly S, Maze C, McCray PB Jr, and Guthmiller JM. Human beta-defensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms. *J Clin Microbiol*. 2004. 42 (3): 1024-1029.
11. Dale BA, and Fredericks LP. Antimicrobial Peptides in the Oral

- Environment : Expression and Function in Health and Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2005.7: 119-125
12. Phattaratatip E, Olson B, Broffitt B, Qian F, Brogden KA, Drake DR, and Levy SM. *Streptococcus mutans* strains recovered from caries-active or caries-free individuals differ in sensitivity to host antimicrobial peptides. *Mol Oral Microbiology.* 2011. 26 (3): 187-199
13. Bushan J, and Chachra S. Probiotics-Their Role in Prevention of Dental Caries. *J Oral Health Comm Dent.* 2010.4 (3): 78-80
14. Kriswandhini IL. Potency of probiotic therapy for dental caries prevention. *Dent J (Maj. Ked. Gigi Unair).* 2008. 41(2): 100-102
15. Twetman S, and Keller. Probiotics for Caries Prevention and Control. *Adv Dent Res.* 2012. 24 (2): 98-100
16. Çağlar E, Kavaloglu SC, Kuseu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S.. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Invest.* 2007. 11: 425-429.
17. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-lienberg T, and Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odont Scand.* 2009. 67 (1): 19-24
18. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, and Rhoads JM. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010.299: 1087-92
19. Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K, von Meissner BW, Schlee M, Enders C, Sonnenborn U, Nuding S, Bengmark S, Fellermann K, Schroder JM, and Stange EF. NF- κ B- and AP-1-Medicated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: A novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun.* 2004. 72: 5750-56
20. Mondel M, Schroeder BO, Zimmermann K, Huber H, Nuding S, Beisner J, Felermann K, Stange EF, and Wehkamp J. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human β -defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunology.* 2008. 1-6,
21. Schlee M, Harder J, Kote B, Stange EF, Wehkamp J, and Fellermen K. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte b-defensin 2. *Clinical and Experimental Immunology.* 2008.151: 528-535
22. Navazesh M, and Kumar SK. Measuring Salivary Flow. *Journal American Dental Association (JADA).* 2008. 139: 35-39
23. Salimetrics LLC. Saliva Collection and Handling Advice. 3rd Edition. 2012. Available from www.salimetrics.com. Accessed at : 28th May 2013. p: 6-9
24. Granger DA, Kivlighan KT, Fortunato C, Harmond AG, Hibel LC, Schwartz EB, and Whembolua GL. Integration of salivary biomarkers into developmental and behaviorally-oriented research: Problems and solutions for collecting specimens. *Physiology and Behavior.* 2007. 92: 583-590
25. Çağlar E, Kavaloglu SC, Kuseu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Int J Pediatr Dent.* . 2008.18: 35-39
26. Pepperney A, and Chikindas ML. Antibacterial Peptides: Opportunities for the Prevention and Treatment of Dental Caries. *Probiotic and Antimicro Prot.* 2011. 3: 80
27. Gosh KS, Gerken TA, Schneider KM, Feng Z, McComick TS, and Weinberg A. Quantification of Human β -Defensin-2 and -3 in Body Fluids: Application for Studies of Innate Immunity. *Clinical Chemistry.* 2007. 53 (4): 757-764.
28. Pannu P, Gambhir R, and Sujlana A. Correlation between the salivary *Streptococcus mutans* and dental caries experience in adult population of chandigarh, India. *European Journal of Dentistry.* 2013.7(2): 191-194
29. Gornowicz A, Bielawska A, Bielawski K, Grabowska, Wojcika A, Zalewska M, and Maciorkawska E. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2012.19 (4): 711-716

- 8
30. Hahn CI, Best AM, Tew JG. Cytokine Induction by *Streptococcus mutans* and Pulpal Pathogenesis. *Infection and Immunity*. 2000. 68 (2): 6785-87
31. Hahn CI, and Liewehr FR. Relationships between Caries Bacteria, Host Responses, and Clinical Signs and Symptoms of Pulpitis. *J Endod*. 2007. 33: 213-215
32. Ganz, T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003. 3: 710-720.
33. Jone SE, and Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* Biofilms produce antimicrobial and anti inflammatory factors. *BMC Microbiology*. 2009. 9 (35): 2-3
34. Cleusix V, Lacroix C, Vollenweider S, Duboux M, and Le Blay G. Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by *Lactobacillus reuteri* against intestinal bacteria. *BMC Microbiology*. 2007. 7 (101): 1-9

Salivary human beta defensin 2 (HBD-2) saliva sebelum dan setelah pemberian probiotik lactobacillus reuteri pada kelompok karies dan bebas karies.

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

Salivary human beta defensin 2 (HBD-2) saliva sebelum dan setelah pemberian probiotik lactobacillus reuteri pada kelompok karies dan bebas karies.

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

12%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	S Shajahan. "A Case Study on Emerging Influence of Internet on Indian Retail Business: Will myshop.com E-tailing Firm be a Success?", Paradigm, 2016 Publication	1%
2	myblogputraindonesia.blogspot.com Internet Source	1%
3	ajpgi.physiology.org Internet Source	1%
4	www.microbialcellfactories.com Internet Source	1%
5	www.amjdent.com Internet Source	1%
6	Submitted to Universitas Jember Student Paper	1%
7	www.biolifesas.org Internet Source	1%

8	Submitted to University of Florida Student Paper	<1 %
9	Philip Rosenstiel, Eduard F. Stange. "Probiotics and Intestinal Diseases", Annals of Nutrition and Metabolism, 2010 Publication	<1 %
10	Submitted to University of Bradford Student Paper	<1 %
11	Submitted to University of Alabama at Birmingham Student Paper	<1 %
12	eprints.ums.ac.id Internet Source	<1 %
13	M.D. Carlisle, R.N. Srikantha, K.A. Brogden. "Degradation of Human α - and β -Defensins by Culture Supernatants of <i>Porphyromonas gingivalis</i> Strain 381", Journal of Innate Immunity, 2009 Publication	<1 %
14	www.bestprobioticsforibs.com Internet Source	<1 %
15	digilib.unimus.ac.id Internet Source	<1 %
16	Submitted to Nottingham Trent University Student Paper	<1 %

17

www.pdgi.or.id

Internet Source

<1 %

18

Pereira, Alexandre L., Gilson C. N. Franco, Sheila C. Cortelli, Davi R. Aquino, Fernando O. Costa, Suzane A. Raslan, and José R. Cortelli. "Influence of Periodontal Status and Periodontopathogens on Levels of Oral Human Beta-Defensin-2 in Saliva", Journal of Periodontology, 2012.

Publication

<1 %

19

Kucukkolbasi, H.; Kucukkolbasi, S.; Ayyildiz, H. F.; Dursun, R. and Kara, H.. "Evaluation of hβD-1 and hβD-2 Levels in Saliva of Patients with Oral Mucosal Diseases", West Indian Medical Journal, 2013.

Publication

<1 %

20

scholarworks.iupui.edu

Internet Source

<1 %

21

[Submitted to Universitas Brawijaya](#)

Student Paper

<1 %

22

[Submitted to Unika Soegijapranata](#)

Student Paper

<1 %

23

ejournal.umm.ac.id

Internet Source

<1 %

24

[Submitted to Coventry University](#)

Student Paper

<1 %

25	repositorio.unesp.br Internet Source	<1 %
----	---	------

26	id.scribd.com Internet Source	<1 %
----	---	------

27	dergipark.ulakbim.gov.tr Internet Source	<1 %
----	---	------

28	Mumcu, Gonca, Hale Cimilli, Aemir Karacayli, Nevsun Inanc, Filiz Tare-zdemir, Emel Eksioglu-Demiralp, Tulin Ergun, and Haner Direskeneli. "Salivary levels of HNP 1-3 are related to oral ulcer activity in Behçet's disease : Salivary levels of HNP 1-3 are related to oral ulcer activity in Behçet's disease", International Journal of Dermatology, 2012. Publication	<1 %
----	---	------

29	media.neliti.com Internet Source	<1 %
----	---	------

30	Colombo, Natália H., Laís F.F. Ribas, Jesse A. Pereira, Paula F. Kreling, Christine A. Kressirer, Anne C.R. Tanner, and Cristiane Duque. "Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries", Archives of Oral Biology, 2016. Publication	<1 %
----	--	------

31	jurnal.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
----	---	------

32	Satthakarn, Surada, Florian Hladik, Aornrutai Promsong, and Wipawee Nittayananta. "Vaginal innate immune mediators are modulated by a water extract of Houttuynia cordata Thunb", BMC Complementary and Alternative Medicine, 2015.	<1 %
----	--	------

Publication

33	dspace.mah.se	<1 %
----	---	------

Internet Source

34	es.scribd.com	<1 %
----	---	------

Internet Source

35	Ricardo Takiy Sekiguchi. "Decrease in oral health may be associated with length of time since beginning dialysis", Special Care in Dentistry, 01/2012	<1 %
----	---	------

Publication

36	www.spandidos-publications.com	<1 %
----	--	------

Internet Source

37	eprints.undip.ac.id	<1 %
----	--	------

Internet Source

38	"Use of Probiotics in Future Prevention and Treatment of Oral Infections", Oral Infections and General Health, 2016.	<1 %
----	--	------

Publication

39	jn.nutrition.org	<1 %
----	--	------

Internet Source

40	staff.uny.ac.id Internet Source	<1 %
41	www.stikes-bth.ac.id Internet Source	<1 %
42	ri.uaemex.mx Internet Source	<1 %
43	Bengmark, S.. "Bioecological control of inflammatory bowel disease", Clinical Nutrition, 200704 Publication	<1 %
44	www.ccic.ohio-state.edu Internet Source	<1 %
45	ebookpangan.com Internet Source	<1 %
46	www.artikeloke.com Internet Source	<1 %
47	issuu.com Internet Source	<1 %
48	topraksudergisi.gov.tr Internet Source	<1 %
49	blogohj.oralhealthjournal.com Internet Source	<1 %
50	medical.cloud-journals.com Internet Source	<1 %

51

"Saliva as a matrix for human biomonitoring in occupational and environmental medicine [Biomonitoring Methods, 2015] : Saliva as a matrix for human biomonitoring", The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, 2016.

Publication

<1 %

52

Y. Liu. "Lactobacillus reuteri strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF B signaling in the intestine", AJP Gastrointestinal and Liver Physiology, 12/29/2011

Publication

<1 %

53

www.nature.com

Internet Source

<1 %

54

Y. Liu. "Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri strains differentially reduce intestinal inflammation", AJP Gastrointestinal and Liver Physiology, 11/01/2010

Publication

<1 %

55

"New Study Published: Lactobacillus reuteri Prodentis Effective in the Treatment of Periodontitis.(CI", CNW Group, Nov 10 2010 Issue

Publication

<1 %

56	Tanaka, Keiko, Yoshihiro Miyake, Masashi Arakawa, Satoshi Sasaki, and Yukihiro Ohya. "Dental Caries and Allergic Disorders in Japanese Children: The Ryukyus Child Health Study", Journal of Asthma, 2008. Publication	<1 %
----	---	------

57	www.foodandnutritionresearch.net Internet Source	<1 %
----	---	------

58	cced.cdeworld.com Internet Source	<1 %
----	---	------

59	Ben Hanson. "Effects of Saliva on Starch-thickened Drinks with Acidic and Neutral pH", Dysphagia, 01/01/2012 Publication	<1 %
----	---	------

60	repositorio.uchile.cl Internet Source	<1 %
----	---	------

Exclude quotes	On	Exclude matches	< 5 words
Exclude bibliography	Off		